

Possible role of cholecystokinin in the development of acute pancreatitis

著者	新屋 久幸
発行年	1989-03-24
その他の言語のタイトル	急性膵炎におけるコレシストキニンの役割について キュウセイ スイセン ニ オケル コレシストキニン ノ ヤクワリ ニ ツイテ
URL	http://hdl.handle.net/10422/1731

氏名・(本籍)	しん や ひさ ゆき 新 屋 久 幸 (兵庫県)
学 位 の 種 類	医学博士
学 位 記 番 号	医博第 64 号
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与年月日	平成元年 3 月 24 日
学 位 論 文 題 目	Possible Role of Cholecystokinin in the Development of Acute Pancreatitis

(急性膵炎におけるコレシストキニンの役割について)

審 査 委 員	主査 教授	小 玉 正 智
	副査 教授	森 渥 視
	副査 教授	細 田 四 郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

急性膵炎の発症および重症化の原因として多くの因子が想定されているが、その機序についてはいまだ不明な点が多く、その治療法も確立されていない。本研究は、消化管ホルモンの一つであるコレシストキニン (CCK) が急性膵炎の発症、あるいはその進展に関与しているのか、そして更には CCK の拮抗物質が、急性膵炎の治療薬になりうるのかを明らかにする目的で行った。

〔方 法〕

動物実験は Wistar 系雄性ラットを用い、急性膵炎に果たす CCK の役割を CCK-8 および CCK の特異的受容体拮抗剤であるプログルマイド (PGL) を用いて検討した。本実験では、二つの実験モデル、すなわちセルレイン (Cn: 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を 1 時間毎に計 4 回腹腔内投与することにより誘発した急性膵炎、および十二指腸結紮による急性膵炎モデルを用いた。(実験 1) Cn 投与後、CCK-8 (2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を皮下注射にて投与し、最終 Cn 投与 6 時間後に屠殺。血清アミラーゼ、リパーゼ、トリプシン、膵湿重量、膵含有水分量を測定した。対照としては生食を皮下注射した群を用いた。(実験 2) ラットの十二指腸結紮後 CCK-8 (2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) および PGL (400 mg/kg) を単独あるいは併用して皮下注射し、十二指腸結紮後 24 時間の累積生存率を各群間で比較検討した。対照としては生食を皮下注射した。(実験 3) セルレイン誘発急性膵炎に対して PGL (400 mg/kg) および蛋白分解酵素阻害剤であるメシル酸ガベキセート (FOY^R: 100 mg/kg) の予防的および治療的投与を行い、最終 Cn 投与 6 時間後に屠殺。実験 1 と同様の測定および膵組織学的検討を行った。(実験 4) 膵頭十二指腸切除 (PD) 後の 8 例に対し

成分栄養剤（ED：エレンタール^R）の空腸投与（100 Cal/100 ml/h）および PGL（400 mg/kg，100 ml/h）の同時投与を行い、膵管留置チューブからの膵液を15分毎に採取。膵液量、重炭酸、蛋白分泌量を測定した。

〔結 果〕

（実験1）セルレインの腹腔内投与により誘発したラット実験的急性膵炎に対する CCK の投与により血清アミラーゼ、リパーゼ、膵湿重量、膵含有水分量は有意に増加した。（実験2）ラット十二指腸結紮により誘発した急性膵炎に対する CCK の投与により生存率は有意に低下した。PGL の同時投与により生存率は有意に改善された。（実験3）Cn の腹腔内投与により血清アミラーゼ、リパーゼ、トリプシン、膵湿重量、膵含有水分量は有意な増加を認めた。PGL の予防的および治療的投与により血清トリプシン、膵湿重量、膵含有水分量に有意な低下を認めた。

（実験4）PD後のED空腸投与により膵外分泌は亢進するが、PGLとの同時投与により、膵液量65%、重炭酸排出量60%、蛋白分泌量75%の有意な抑制を認めた。

〔考 察〕

急性膵炎には軽症の浮腫性膵炎から重症とされる出血性壊死性膵炎までさまざまな病態がみられるが、何が膵炎の発症および増悪因子なのかは意見の一致を見ていない。しかし、急性膵炎の重症度はその病因に無関係であると報告されており、急性膵炎の発症および増悪因子として何らかの共通な因子があると考えられる。また、急性膵炎の治療の基本は膵外分泌の抑制であり、膵外分泌の刺激は増悪因子であると考えられる。我々は、膵外分泌、膵酵素放出に重要な働きをしている消化管ホルモンである CCK に注目し、2種類の実験的急性膵炎モデルを用い急性膵炎の発症と重症化における CCK の役割とその新しい治療法について検討した。セルレイン膵炎、十二指腸結紮による膵炎では、ともに通常では膵刺激作用はないとされている CCK（2 μg/kg）の皮下投与により急性膵炎の増悪を認め、CCK の作用を拮抗することにより急性膵炎の発症および増悪を抑制することが出来るのではないかと示唆された。実験2，3において CCK の特異的受容体拮抗剤である PGL を用いることにより血清膵逸脱酵素、膵組織学的に膵炎の治療効果を認めた。更に、CCK が膵炎の発症因子なのか、増悪因子なのかを明らかにするために実験3において PGL の予防的、治療的投与を行ったところ両群ともに膵炎は抑制され CCK は発症および増悪の両因子としての役割を持つことが明らかとなった。また、実験4では人でも PGL（400 mg/kg）の投与により内因性 CCK を拮抗することによって膵外分泌が抑制されることが明らかとなった。しかし、近年、superoxide dismutase, phospholipase A₂ などの膵炎増悪因子が報告されており、これらと CCK の関係については今後の課題である。

〔結 語〕

- 1) CCK は急性膵炎進展の重要な因子である。
- 2) CCK 受容体拮抗剤は実験的急性膵炎に対して、予防的および治療的な効果を持つ。
- 3) CCK 受容体拮抗剤は急性膵炎に対して有効な治療薬となりうる。

学位論文審査の結果の要旨

急性膵炎の発症、および重症化の原因に種々の因子が関与しているが、本研究は、消化管ホルモンである cholecystokinin (CCK) がどのように関与し、また CCK の拮抗物質の効果について検討したものである。

Wistar 系雄性ラットを使用し、急性膵炎の実験モデルに、(1)セルレイン ($20\mu\text{g}/\text{kg}$) を1時間毎に計4回腹腔内投与し誘発した急性膵炎、(2)十二指腸結紮による急性膵炎実験系のモデルを作製した。

セルレイン膵炎モデルにおいて、CCK の投与によってその急性膵炎が重症化されるか否かを、血中アミラーゼ、リパーゼ、トリブシン、膵湿重量、膵含有水分量、膵組織所見等につき検討した。CCK ($2\mu\text{g}/\text{kg}$) 投与により明らかに急性膵炎は重症化し、CCK の拮抗剤である proglumide の投与により重症化を抑制した。また十二指腸結紮による急性膵炎モデルでも、CCK の投与により生存率は有意に低下し、proglumide ($400\text{mg}/\text{kg}$) の投与により生存率は有意に改善されることを明らかにした。

また、臨床例で膵頭十二指腸切除術後の8症例において elemental diet (ED) ($100\text{Cal}/100\text{ml}/\text{h}$) の投与群と、ED + proglumide ($400\text{mg}/\text{kg}$) の投与を比較し、proglumide 群で膵液量、重炭酸排出量および蛋白分泌量が有意に低下することを明らかにした。

以上、本研究は、急性膵炎の重症化に CCK が関与し、CCK の拮抗物質の proglumide が膵炎の進行を抑制することを明らかにし、臨床応用上意義も大きく、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。